

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 112 150**

⑫ Número de solicitud: 9500521

⑬ Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 9/50

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **15.03.95**⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.98**Fecha de concesión: **15.05.99**⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.09.99**⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:  
**16.09.99**⑲ Titular/es:  
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
Serrano, 117  
28006 Madrid, ES**⑳ Inventor/es: **Juliá Ferres, M. Rosa;  
Erra Serrabasa, Pilar;  
Muñoz Lirón, Isabel y  
Ayats Llorens, Ana**㉑ Agente: **No consta**㉒ Título: **Procedimiento para la preparación de cápsulas y encapsulación de sustancias.**

㉓ Resumen:  
Procedimiento para la preparación de cápsulas y encapsulación de sustancias.  
Es un nuevo tipo de cápsula que se forma en la interacción de polímeros catiónicos y moléculas anfifílicas aniónicas. La invención consiste en hacer gotear una solución de quitosano (polímero polisacárido catiónico de procedencia natural) sobre una solución de un compuesto anfifílico aniónico a unas concentraciones determinadas, formándose instantáneamente en el seno de la solución del compuesto anfifílico unas cápsulas esféricas del tamaño de la gota constituidas por una membrana insoluble en agua y cuyo interior contiene la solución polimérica. Estas cápsulas permiten la difusión en doble sentido de sustancias que previamente se hayan disuelto bien en la solución del compuesto anfifílico o en la de polímero. Sus aplicaciones más importantes están en el campo farmacéutico, químico, alimentario y textil.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 – 28036 Madrid

ES 2 112 150 B1

## DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de cápsulas y encapsulación de sustancias.

### Sector de la técnica

Farmacéutico, químico, alimentario, textil. Almacenamiento y transporte de determinadas sustancias en el interior de las cápsulas o bien incluidas en la membrana. Incremento de la reaccionabilidad de productos. Control de la liberación y difusión de compuestos.

### Estado de la técnica

Esta descrito que las microcápsulas son utilizadas en diversos campos tales como farmacia, biotecnología, cosmética, industria textil y papelería etc., y en la literatura existen numerosos ejemplos de aplicaciones de la microencapsulación. Los procesos mas utilizados en la formación de cápsulas es la policondensación interfacial que consiste en una reacción de polimerización que se produce en la interfase de dos líquidos no miscibles, los cuales al menos uno de ellos contiene un reactivo polifuncional apropiado.

Este procedimiento ha sido descrito en las patentes siguientes: FR 1 427 085, BE NQ 796746 y PCT/GB 93/02051 sin embargo no contemplan la encapsulación de sustancias anfífilas hidrosolubles tales como, por ejemplo los amonios cuaternarios. En cambio en la Patente EP 0 407 257 A2 se describe un procedimiento de obtención de microcápsulas, por polimerización o policondensación interfacial, que contienen en su interior al menos una sustancia anfífila hidrosoluble.

En las patentes EP 0 152 898 A2 y EP 0 470 872 A1, se describe un procedimiento de encapsulación y formación de cápsulas mediante la combinación de por lo menos dos polímeros de carácter iónico opuesto.

La novedad de la presente invención es que describe un método sencillo de formación de cápsulas mediante la insolubilización instantánea que tiene lugar al entrar en contacto una solución acuosa de un biopolímero catiónico con una solución acuosa de un compuesto anfífilo aniónico, cuando la concentración de ambos compuestos se halla comprendida entre ciertos límites. La membrana esta formada por el biopolímero y el compuesto anfífilo y el interior de la cápsula contiene en principio solución polimérica.

La diferencia entre esta invención y las descritas anteriormente estriba básicamente en que el proceso se realiza con soluciones acuosas y que únicamente se precisa de un polímero para la obtención de las cápsulas y que el otro componente consiste en un compuesto anfífilo de carácter aniónico.

### Breve descripción de la invención

Este invento describe un método de preparación de membranas poliméricas insolubles en agua que permite la formación instantánea de cápsulas cuyo tamaño puede ser controlado así como el grueso de la membrana, de acuerdo con la aplicación a que se va a destinar.

Estas cápsulas pueden actuar como un depósito y contener en su interior diversos tipos de sustancias. La membrana puede poseer una elevada permeabilidad en doble sentido que depende del espesor de la misma. Esta característica per-

mite por una parte, una difusión progresiva de la sustancia incluida en el interior de la cápsula y por otra, la penetración hacia su interior de fluido u otra sustancia desde el medio exterior en donde se halle la cápsula.

Se sabe que las microcápsulas consisten en esferas poliméricas huecas con un diámetro superior a la micra y que puede llegar a varios milímetros y que presentan una estructura de deposito. Se utilizan en diversos procesos pero su objetivo principal es el de mantener separado un componente de su entorno. Esto se consigue con la inclusión del componente activo en la cavidad de la microcápsula que se halla rodeada por una cubierta polimérica.

La sustancia que se quiere encapsular debe incluirse previamente en la solución acuosa del polímero. En principio cualquier sustancia que no forme precipitado con el biopolímero y que pueda ser disuelta, dispersada o emulsionada en la solución del polímero, puede ser encapsulada.

Dependiendo de la naturaleza de la sustancia a encapsular y de su compatibilidad iónica tanto con el biopolímero catiónico como con el compuesto anfífilo, esta se puede encontrar disuelta o dispersa en el interior de la cápsula, atrapada en la pared polimérica o adsorbida sobre ella.

Si lo que se quiere es la difusión de una determinada sustancia hacia el interior de la cápsula, se deberá antes haberla disuelto en la solución del compuesto anfífilo.

El polímero utilizado en el presente invento para la formación de las cápsulas es el quitosano. El quitosano es un polisacárido polielectrolito hidrofílico catiónico obtenido por deacetilación de la quitina la cual se halla en abundancia en la naturaleza. El quitosano es uno de los más versátiles polímeros naturales haciendo sus aplicaciones industriales extremadamente importantes.

### Descripción de la invención

El procedimiento de formación de las cápsulas consiste en hacer gotear la solución acuosa de polímero sobre la solución acuosa del compuesto anfífilo. El tamaño de la gota determina el tamaño de la cápsula. Al entrar en contacto la solución polimérica con la del compuesto anfífilo, instantáneamente se produce la insolubilización formándose la pared polimérica de la cápsula la cual contiene al principio algo de compuesto anfífilo. Después, mientras las cápsulas permanezcan en la solución del compuesto anfífilo, en la pared polimérica de la cápsula se ira absorbiendo tanto el compuesto anfífilo de la solución exterior como la del polímero de su interior. En consecuencia la membrana de la cápsula se ira volviendo mas gruesa y opaca en función del tiempo.

El tiempo de permanencia de las cápsulas en la solución del compuesto anfífilo, antes de proceder a la decantación o filtración constituye por lo tanto un factor determinante en la permeabilidad y resistencia de las cápsulas. Estas propiedades, según sea el uso final de la cápsula pueden ser controladas no solamente a través del tiempo de incubación sino también mediante control del pH de las soluciones acuosas, adición de electrólitos e incluso variando las concentraciones del polímero y del compuesto anfífilo.

Las cápsulas deben mantenerse en solución

acuosa si se quiere evitar la evaporación del agua del interior de la misma.

La naturaleza de la membrana que constituye la pared de la cápsula es mayoritariamente quitosano con un determinado porcentaje de compuesto anfífilico, el cual depende del tiempo de permanencia de las cápsulas en la solución del compuesto anfífilico desde su formación hasta que sean extraídas de dicha solución. La membrana es insoluble en agua y muy resistente, lo cual son propiedades favorables para su utilización.

Con objeto de facilitar la comprensión del presente invento, se procederá a exponer algunos ejemplos en que se vea claramente el método de preparación de las cápsulas.

Debe tenerse en cuenta sin embargo, que estos ejemplos se dan únicamente a título de ilustración del invento y no constituyen ninguna limitación del mismo.

Ejemplos

*Formación de cápsulas*

Ejemplo 1

- a) Solución polimérica: 0,2 gramos de quitosano (Fluka) de bajo peso molecular (70.000) se disuelven mediante agitación magnética en 20 ml de agua conteniendo 0,3 % de ácido acético.
- b) Solución de compuesto anfífilico aniónico: 0,4 gramos de lauril sulfato sódico (Merck) se disuelven en 20 ml de agua.
- c) Formación de cápsulas: a temperatura ambiente, sobre la solución b mantenida en agitación suave, se hace gotear la solución a. La formación de las cápsulas es instantánea al producirse la insolubilización de las gotas mediante formación de una membrana cuando estas entran en contacto con la solución de tensioactivo.

Ejemplo 2

Igual que el ejemplo 1 pero a la temperatura de 50°C.

Ejemplo 3

Igual que el ejemplo 1 pero utilizando quitosano de peso molecular medio (750.000).

Ejemplo 4

Igual que el ejemplo 1 pero sustituyendo el lauril sulfato sódico por el Aerosol OT (dioctil sulfosuccinato sódico).

Ejemplo 5

Igual que el ejemplo 1 pero utilizando como compuesto anfífilico aniónico un colorante reactivo (C.I. Rojo Reactivo 116).

*Encapsulación*

Ejemplo 6

- a) Solución polimérica: 0,01 gramos de bromuro de hexadeciltrimetil de amonio (Merck) y 0,2 gramos de quitosano se disuelven mediante agitación magnética en 20 ml de agua conteniendo 0,3 % de ácido acético,
- b) Solución de compuesto anfífilico: análoga a la descrita en el ejemplo 1.
- c) Formación de cápsulas: análoga a la descrita en el ejemplo 1

Ejemplo 7

- a) Solución polimérica: 0,002 gramos de azul de metileno (Merck) y 0,2 gramos de quitosano se disuelven mediante agitación magnética en 20 ml de agua conteniendo 0,3 % de ácido acético.
- b) Solución de compuesto anfífilico: análoga a la descrita en el ejemplo 1.
- c) Formación de cápsulas: análoga al ejemplo 1.

Las cápsulas contienen inicialmente en su interior el colorante, además de agua, tensioactivo y quitosano. Con el tiempo el colorante se va difundiendo hacia el exterior aunque una mayor parte de el queda retenida en la membrana que forma la pared de la cápsula. Análogamente el lauril sulfato sódico va penetrando en el interior de la cápsula y también en su mayor parte queda incluido en la membrana. Este proceso de difusión en ambos sentidos tiene lugar aproximadamente en un tiempo de 2 horas.

Ejemplo 8

- a) Solución polimérica: análoga a la descrita en el ejemplo 1
- b) Solución de compuesto anfífilico: 0,004 gramos del colorante C.I. Rojo Reactivo 199 y 0,4 gramos de lauril sulfato sódico se disuelven en 20 ml de agua.
- c) Formación de cápsulas: análoga a la descrita en el ejemplo 1.

El colorante, que se halla disuelto en la solución exterior de tensioactivo se difunde lentamente hacia la cápsula hasta un 50 % del mismo, quedando retenido o incluido en la membrana. El tiempo empleado en alcanzar este equilibrio es de aproximadamente 3 horas.

Ejemplo 9

- a) Solución polimérica: 0,1 gramos de poliamida de diámetro medio de  $25\mu$  se dispersa en una solución formada por 0,2 gramos de quitosano disuelto en 20 ml de agua conteniendo un 0,3 % de ácido acético.
- b) Solución de compuesto anfífilico: análoga a la descrita en el ejemplo 1.
- c) Formación de cápsulas: análoga a la descrita en el ejemplo 1.

Las partículas de poliamida quedan dentro de las cápsulas, parte de ellas están dispersas en la solución de su interior y el resto se incluyen en la membrana. Su tamaño les impide atravesar la pared de las cápsulas y pasar a la solución exterior.

Ejemplo 10

- a) Solución polimérica: 0,2 gramos de polietilenglicol de peso molecular de 6000 y 0,2 gramos de quitosano se disuelven mediante agitación magnética en agua que contiene 0,3 % de ácido acético.

- b) Solución de compuesto anfífilo: análoga a la descrita en el ejemplo 1.
- c) Formación de cápsulas: análoga a la descrita en el ejemplo 1.

El polietilenglicol aunque inicialmente queda retenido en el interior de la cápsula, en función del tiempo se va difundiendo al exterior.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de cápsulas y encapsulación de sustancias **caracterizado** porque consiste en hacer gotear una solución acuosa de polímero, preferentemente quitosano (polímero polisacárido catiónico de procedencia natural), sobre una solución acuosa de compuesto anfífilico aniónico. Al entrar en contacto la solución polimérica con la del compuesto anfífilico, se produce la insolubilización formándose la pared polimérica de la cápsula.

2. Procedimiento según la Reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto anfífilico aniónico es un tensioactivo.

3. Procedimiento según Reivindicación 2, **caracterizado** porque el tensioactivo es un n-alkylsulfato, en particular el lauril sulfato sódico.

4. Procedimiento según la Reivindicación 2, **caracterizado** porque el tensioactivo es de doble cadena, en particular el Aerosol OT (dioctil sulfosuccinato sódico).

5. Procedimiento según Reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto anfífilico aniónico es un colorante.

6. Procedimiento según Reivindicación 5, **caracterizado** porque el colorante tiene grupos sulfónicos, en particular el C.I. Rojo Reactivo 116.

7. Procedimiento según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en la preparación de cápsulas insolubles en agua mediante insolubilización por contacto entre una solución acuosa de compuesto anfífilico aniónico y una solución acuosa de quitosano se incluye una sustancia que se quiera encapsular, compatible con la solución polimérica.

8. Procedimiento según la Reivindicación 7, **caracterizado** porque la sustancia a encapsular es de naturaleza catiónica, en particular un amonio cuaternario.

9. Procedimiento según la Reivindicación 7, **caracterizado** porque la sustancia a encapsular es un colorante catiónico, en particular el azul de metileno.

10. Procedimiento según Reivindicación 8, **caracterizado** porque la sustancia a encapsular es de naturaleza no iónica, en particular poliamida en polvo.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 112 150  
⑫ N.º solicitud: 9500521  
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 15.03.95  
⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 9/50

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP-152898-A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 28.08.85 * Todo el documento *	1-10
A	EP-470872-A (ALKO, LTD) 12.02.92 * Todo el documento *	1-10
A	US-5116747-A (MOO-YOUNG et al.) 26.05.92 * Todo el documento *	1-10
A	US-4803168-A (JARVIS, JR) 07.02.89 * Todo el documento *	1-10
A	EP-543572-A (RAMOT UNIV. AUTHORITY FOR APPLIED RES. & IND. DEVELOP. LTD) 26.05.93 * Todo el documento *	1-10
<b>Categoría de los documentos citados</b> X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica  O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
<b>El presente informe ha sido realizado</b> <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones n.º:		
<b>Fecha de realización del informe</b> 07.01.98	<b>Examinador</b> H. Aylagas Cancio	<b>Página</b> 1/1